

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Masahide HOSHINO, et al.

GAU:

SERIAL NO: NEW APPLICATION

EXAMINER:

FILED: HEREWITH

FOR: COMPOSITION FOR EXTERNAL APPLICATION

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

APPLICATION NUMBER

MONTH/DAY/YEAR

Japan

2001-061695

March 6, 2001

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon

Registration No. 24,618

C. Irvin McClelland
Registration Number 21,124



22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 10/98)



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 3月 6日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-061695

出 願 人

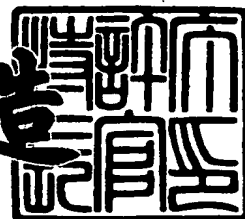
Applicant(s):

花王株式会社

2001年11月 9日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3098886

【書類名】	特許願
【整理番号】	P00901303
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61K 7/00
【発明者】	
【住所又は居所】	栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所 内
【氏名】	星野 匡秀
【発明者】	
【住所又は居所】	栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所 内
【氏名】	斉藤 裕映
【発明者】	
【住所又は居所】	栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所 内
【氏名】	菅井 由也
【発明者】	
【住所又は居所】	栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所 内
【氏名】	杉山 充
【発明者】	
【住所又は居所】	栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所 内
【氏名】	西澤 義則
【特許出願人】	
【識別番号】	000000918
【氏名又は名称】	花王株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

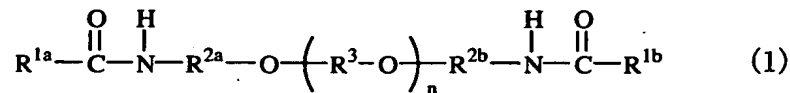
【書類名】 明細書

【発明の名称】 外用剤組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (1) :

【化 1】

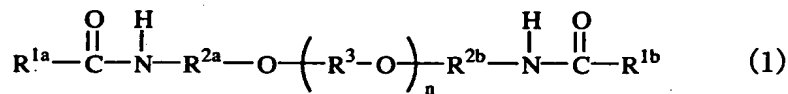


(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一又は異なって炭素数 1 ~ 2 3 の炭化水素基を示し、 R^{2a} 及び R^{2b} は同一又は異なって炭素数 1 ~ 6 の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は同一又は異なって炭素数 2 ~ 6 の二価の炭化水素基を示し、 n は 1 ~ 1 0 0 の数を示す。) で表されるジアミド誘導体を含む外用剤組成物。

【請求項 2】 化粧品である請求項 1 記載の外用剤組成物。

【請求項 3】 次の一般式 (1) :

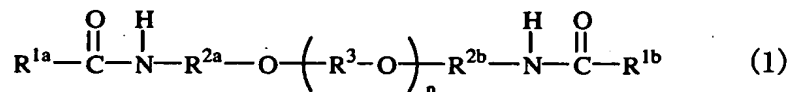
【化 2】



(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一又は異なって炭素数 1 ~ 2 3 の炭化水素基を示し、 R^{2a} 及び R^{2b} は同一又は異なって炭素数 1 ~ 6 の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は同一又は異なって炭素数 2 ~ 6 の二価の炭化水素基を示し、 n は 1 ~ 1 0 0 の数を示す。) で表されるジアミド誘導体を有効成分とする保湿剤。

【請求項 4】 次の一般式 (1) :

【化 3】



(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一又は異なって炭素数 1 ~ 2 3 の炭化水素基を示し、 R^{2a} 及び R^{2b} は同一又は異なって炭素数 1 ~ 6 の二価の炭化水素基を示し、 R^3

は同一又は異なって炭素数2～6の二価の炭化水素基を示し、nは1～100の数を示す。)で表されるジアミド誘導体を有効成分とする皮膚バリアー機能補強剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚角質層の正常なバリアー機能の維持及び水分保持力の向上によって肌荒れ改善効果等を発揮する外用剤組成物に関する。

【0002】

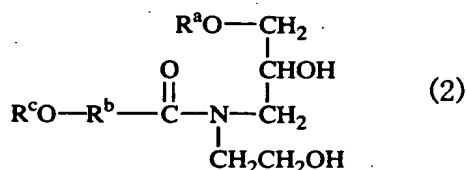
【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

角質層の水分保持能力、バリアー機能が種々の内的原因、あるいは外的原因により低下すると、肌荒れや老化を助長する等の様々な皮膚トラブルを起こす。また、アトピー性皮膚炎、乾癬、乾皮症等の種々の皮膚疾患に見られる肌荒れ症状においても、角質層の水分保持能力、バリアー機能の低下が認められている。従って、角質層の水分保持能力、バリアー機能の維持・補強は、人の健全な日常生活を行う上において大変重要である。

斯かる状況の下、本出願人は角質層のバリアー機能を本質的に改善（維持、補強）する効果を有する皮膚外用剤として、下記一般式（2）で表されるアミド誘導体を含有する皮膚外用剤等を見出し先に特許出願した（特開平4-128256号公報）。

【0003】

【化4】



【0004】

（式中、 R^a は炭素数10～40の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示し、 R^b は炭素数3～39の直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を示し、

R^cは水素原子、炭素数10～40の直鎖若しくは分岐鎖の飽和若しくは不飽和の炭化水素基又はアシル基を示す。)

【0005】

しかしながら、斯かるアミド誘導体は、上記の優れた効果をもたらすものであるが、基剤に対する溶解性や安定性が必ずしも十分でないため、皮膚外用剤に配合する場合の配合性や配合安定性の点で改善の余地が残されていた。また、これらのアミド誘導体の製造には多段階の反応を必要とし、必然的に製造コストが高くなるという問題もあった。

【0006】

本発明は、角質層の水分保持能力及びバリアー機能を本質的に改善すると共に配合性や配合安定性等に優れ、且つ効率的で安価に製造できる外用剤組成物を提供することを目的とする。

【0007】

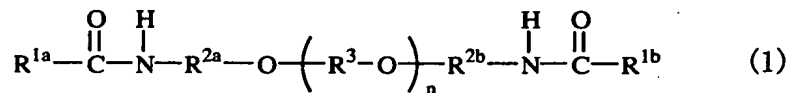
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、アミド誘導体について更に検討したところ、下記式(1)で示されるジアミド誘導体が角質層の水分保持能力の増強作用及びバリアー機能改善作用を有すると共に優れた配合性や配合安定性を併せ持ち、肌荒れ等の皮膚トラブルの予防・改善効果、毛髪保護効果を有する外用剤組成物として有用であることを見出した。

【0008】

すなわち本発明は、次の一般式(1)：

【化5】



(式中、R^{1a}及びR^{1b}は同一又は異なって炭素数1～23の炭化水素基を示し、R^{2a}及びR^{2b}は同一又は異なって炭素数1～6の二価の炭化水素基を示し、R³は同一又は異なって炭素数2～6の二価の炭化水素基を示し、nは1～100の数を示す。)で表されるジアミド誘導体を含有する外用剤組成物、保湿剤及び皮

膚バリアー機能補強剤を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明のジアミド誘導体(1)において、 R^{1a} 及び R^{1b} で示される炭素数1～23の炭化水素基としては、炭素数5～17の直鎖又は分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基が好ましく、更に R^{1a} 及び R^{1b} が同一である場合が好ましい。特に好ましい炭化水素基としてはペンチル、ヘプチル、ノニル、ウンデシル、トリデシル、ペンタデシル、ヘプタデシル、1-エチルヘプチル、2, 4, 4-トリメチルペンチル、1-ヘプチルデシル、イソヘプタデシル、メチル分岐イソヘプタデシル、8-ヘプタデセニル、8, 11-ヘプタデカジエニル基等が挙げられる。

尚、 R^{1a} 及び R^{1b} が炭素数4以上の分岐鎖の炭化水素基である化合物は、新規化合物である。

【0010】

R^{2a} 及び R^{2b} で示される炭素数1～6の二価の炭化水素基としては、炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましく、更に R^{2a} 及び R^{2b} が同一である場合が好ましい。特に好ましい二価の炭化水素基としてはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン基等が挙げられ、中でも1-メチルエチレン、2-メチルエチレン基が更に好ましい。

【0011】

R^3 で示される炭素数2～6の二価の炭化水素基としては、炭素数2～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましく、中でもエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン等が好ましく、特にエチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン基が好ましい。

【0012】

また、 n としては1～50の数が好ましく、1～10の数がより好ましく、4未満の数が特に好ましい。

【0013】

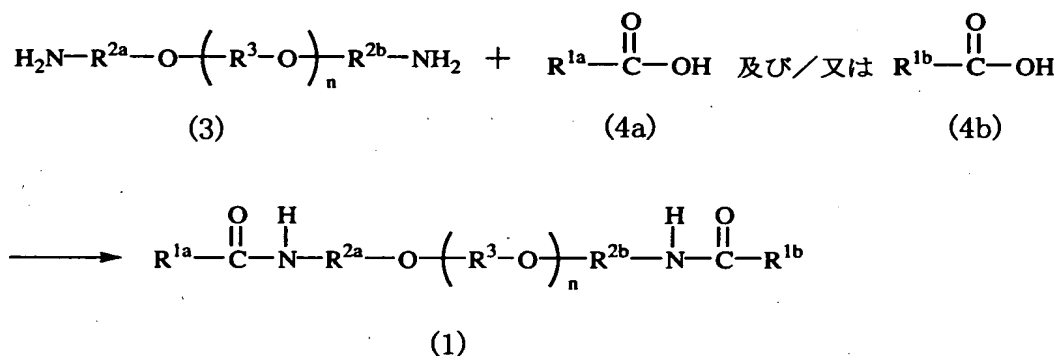
好ましいジアミド誘導体(1)としては、一般式(1)中の R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及び n が好ましいものとして上記で示した基を組合わせた化合物が挙げられるが、中でも R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び R^3 の炭化水素基の一部又は全部が分岐鎖を有する化合物は低融点で配合性に優れることから、全てが直鎖状炭化水素より構成される化合物に比べて好ましい。

【0014】

本発明の外用剤組成物に用いるジアミド誘導体(1)は、公知のアミド合成法によって製造することができ、例えば次の製造法によれば効率的かつ安価に製造できる。

【0015】

【化6】



【0016】

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 及び n は前記と同様の意味を示す。)

すなわち、対応するジアミン(3)とカルボン酸(4a)及び/又は(4b)又はその反応性誘導体(エステル、酸ハライド、酸無水物等)を反応させることにより、目的のジアミド誘導体(1)を効率的に得ることができる。

この反応の条件としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水剤又は水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコールート、トリ

エチルアミン、ピリジン等の3級アミン等の塩基の存在下或いは非存在下、常圧～1.3 Paの減圧下に室温～300℃で反応させることが好ましい。この際、カルボン酸(4a)及び/又は(4b)又はその反応性誘導体をジアミン(3)に対して過剰、すなわち2当量以上用いるのが好ましく、また反応により生じる水又はアルコールを系外に除去しながら行なうと、反応が速く進行するので好ましい。このようにして得られるジアミド誘導体(1)は、水洗、液-液分配、カラムクロマトグラフィー、蒸留、結晶化、再結晶化や粉体処理等の公知の方法により精製することもできる。

【0017】

尚、ジアミン(3)としては、ポリオキシエチレンジアミン、ポリオキシプロピレンジアミン、ポリオキシエチレン-オキシプロピレンジアミンが挙げられ、これらの具体例としては、ジェファーマミン(「JEFFAMINE」(登録商標)、ハンツマン社(HUNTSMAN CORPORATION))ポリオキシアルキレンジアミン類を挙げることができる。

【0018】

かくして得られる本発明のジアミド誘導体(1)は、後記実施例に示すように、皮膚角質層のバリアー機能を維持改善し、角質層の水分保持能力を向上する効果を有するため、保湿剤及び皮膚バリアー機能補強剤として有用であり、これを含有する外用剤組成物は荒れ肌の改善等に有効である。

【0019】

本発明の外用剤組成物は、通常外用剤に用いられる基剤(担体)にジアミド誘導体(1)を含有させてなるものであり、各原料を混合し、常法に従って、水溶液、ローション、エマルジョン、サスペンション、乳液、クリーム、軟膏、ゲル、パック、固型、エアゾール、粉末等の各種剤型とすることができる。

【0020】

本発明の外用剤組成物は、その使用形態において薬用皮膚外用剤と化粧品に大別されるが、化粧品、特に皮膚化粧品として用いるのが好ましい。

薬用皮膚外用剤としては、例えば薬効成分を含有する各種軟膏剤を挙げることができる。軟膏剤としては、油性基剤をベースとするもの、水中油型又は油中水

型の乳化系基剤をベースとするもののいずれであってもよい。油性基剤としては、例えば植物油、動物油、合成油、脂肪酸及び天然又は合成のグリセライド等が挙げられる。薬効成分としては、例えば鎮痛消炎剤、鎮痒剤、殺菌消毒剤、収斂剤、皮膚軟化剤、ホルモン剤等を必要に応じて使用することができる。

【0021】

化粧料（皮膚化粧料及び毛髪化粧料を含む）として使用する場合は、必須成分であるジアミド誘導体（1）の他に、化粧料成分として一般に使用されている油分、界面活性剤、保湿剤、紫外線吸収剤、美白剤、しわ改善剤、アルコール類、キレート剤、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組合せて含有させることができる。

【0022】

化粧料としては、種々の形態、例えば油中水型又は水中油型の乳化化粧料、クリーム、化粧乳液、化粧水、油性化粧料、口紅、ファンデーション、入浴剤、皮膚洗浄剤、爪手入れ剤、毛髪化粧料等が挙げられる。毛髪化粧料としては、例えばヘアトニック、整髪料、ヘアリンス、ヘアトリートメント、ヘアコンディショナー、ヘアスタイリング剤、シャンプー、養毛剤、育毛剤等が挙げられる。

【0023】

本発明の外用剤組成物におけるジアミド誘導体（1）の含有量は、通常、乳化型の皮膚外用剤の場合には全組成の0.001～50重量%（以下、単に%で示す）が好ましく、スクワラン等の液状炭化水素を基剤とする油性の皮膚外用剤の場合には全組成の0.01～50%が好ましく、いずれの場合も特に好ましくは0.01～20%である。特に肌荒れの予防・改善には0.1～20%含有することが好ましい。

【0024】

本発明の外用剤組成物中、薬用皮膚外用剤、皮膚化粧料には、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤等の界面活性剤等を含有させることができる。このうち、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、グリセリルエ

ーテル等の非イオン界面活性剤が好ましい。その含有量は、組成物中0.01～20%、特に0.1～10%が好ましい。

【0025】

また、毛髪化粧料として使用する場合、ジアミド誘導体(1)の含有量は、例えばシャンプー等にあつては0.001～5%、リンス、トリートメント、コンディショナー、スタイリング剤等にあつては0.1～20%、ヘアリキッド、ヘアトニック等にあつては0.01～5%程度が好ましい。

【0026】

当該毛髪化粧料には、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、非イオン界面活性剤、両性界面活性剤等の界面活性剤、その他毛髪化粧料に一般に用いられる成分を含有させることができる。毛髪化粧料がシャンプーである場合、アルキルエーテル硫酸塩、アルキル硫酸塩、オレフィンスルホン酸塩等のアニオン界面活性剤を主活性剤として含有させることができる。その含有量は、組成物中5～30%、特に10～20%が好ましい。

【0027】

本発明化粧料がヘアリンス、コンディショナー、ヘアトリートメント、ヘアスタイリング剤である場合、毛髪に良好な感触を付与するため、モノー又はジー長鎖アルキル四級アンモニウム塩等のカチオン界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキル又はアルケニルエーテル等の非イオン界面活性剤、及び流動パラフィン等の油脂類を含有させることができる。カチオン及びノニオン界面活性剤の含有量は、組成物中0.1～50%、特に0.5～20%が好ましい。

【0028】

さらに、毛髪化粧料がヘアリキッド、ヘアトニック等である場合は、ポリオキシエチレン等の非イオン界面活性剤を含有させることができる。非イオン界面活性剤は、全組成中、0.01～20%、特に0.1～5%含有させることが好ましい。

【0029】

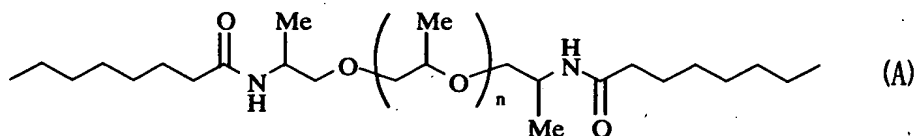
【実施例】

製造例1

化合物 (A) の製造

【0030】

【化7】

平均 $n=1.7$

【0031】

攪拌装置、窒素導入管及び蒸留装置を備えたフラスコに、カプリル酸（花王製ルナック 8-98 (E)）317 g を仕込み、窒素気流下、攪拌下 220℃ でジェファーマイン D-230（ハンツマン社製）228 g を 2.5 時間かけて滴下した。同条件下で 5 時間熟成した。以上の滴下と熟成は、窒素気流下で行なうことにより、副生してくる水を留去しながら行なった。反応終了後、分子蒸留（160～210℃、0.5 Pa）を行ない、標記化合物 (A) 262 g を得た。得られた化合物 (A) の物性は以下の通りである。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$; 0.80-1.00(m), 1.00-1.50(m), 1.50-1.80(m), 2.13(t, J=7.5Hz), 3.00-3.75(m), 4.00-4.30(m), 5.60-6.10(m).

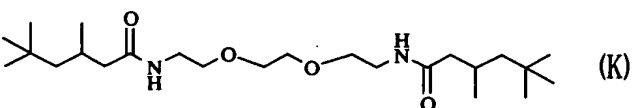
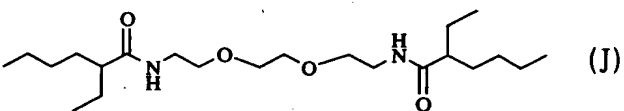
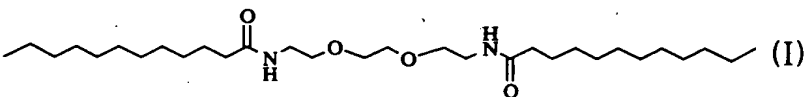
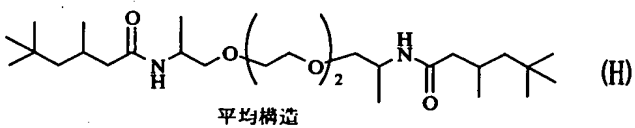
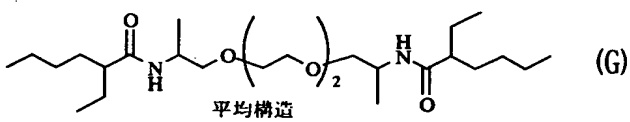
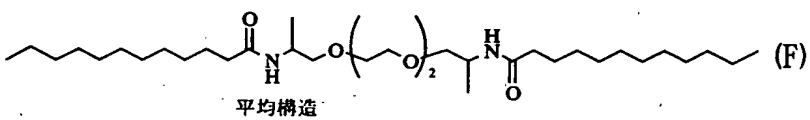
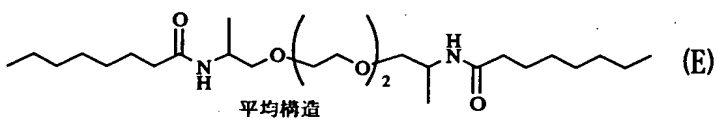
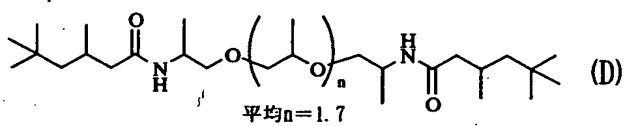
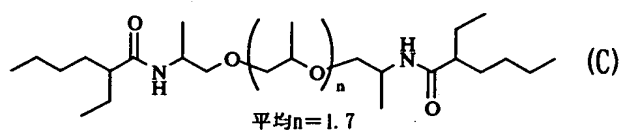
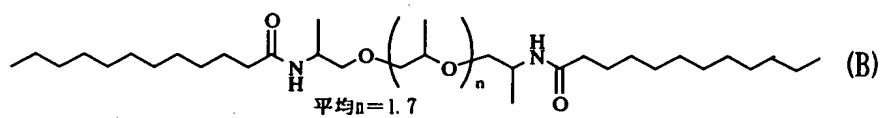
【0032】

製造例 2～11

ジアミン (3) とカルボン酸 (4 a) 又は (4 b) として表 1 に示す化合物を用いた以外は製造例 1 と同様にして下記の化合物 (B) ～ (k) を製造した。各ジアミド誘導体の物性を併せて表 1 及び表 2 に示す。

【0033】

【化 8】



【0034】

【表1】

	ジアミド誘導体 (1)	ジアミン (3)	カルボン酸 (4a又は4b)	物性
製造例2	化合物 (B)	ジェフアーマーミンD-230	ラウリン酸	白色固体、融点74℃ ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.80-1.00(m), 1.00-1.50(m), 1.50-1.80(m), 2.13(t, J=7.5Hz), 3.00-3.75(m), 4.00-4.30(m), 5.60-6.10(m).
製造例3	化合物 (C)	ジェフアーマーミンD-230	2-エチルヘキサノ酸	無色油状物 ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.80-10.5(m), 1.05-1.75(m), 1.75-2.20(m), 3.30-3.75(m), 4.10-4.30(m), 5.60-6.00(m).
製造例4	化合物 (D)	ジェフアーマーミンD-230	3,5,5-トリメチルヘキサノ酸	無色油状物 ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.88(s), 0.94(d, J=6.2Hz), 1.00-1.35(m), 1.85-2.25(m), 3.30-3.70(m), 4.00-4.30(m), 5.50-6.20(m).
製造例5	化合物 (E)	ジェフアーマーミンXFJ-511 (ハンツマン社製ポリオキシエチレン-オキシプロピレンジアミン)	オクタノ酸	無色油状物 ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.75-1.00(m), 1.00-1.45(m), 1.45-1.75(m), 2.11(t, J=7.6Hz), 3.35-3.75 (m), 3.42(d, J=4.3Hz), 4.00-4.30(m), 5.60-6.30(m).
製造例6	化合物 (F)	ジェフアーマーミンXFJ-511	ラウリン酸	白色固体、融点61℃ ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.75-1.00(m), 1.00-1.45(m), 1.45-1.75(m), 2.14(t, J=7.6Hz), 3.40-3.70 (m), 3.42(d, J=4.3Hz), 4.00-4.30(m), 5.60-6.20(m).
製造例7	化合物 (G)	ジェフアーマーミンXFJ-511	2-エチルヘキサノ酸	無色油状物 ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.75-1.00(m), 1.00-1.75(m), 1.75-2.00(m), 3.40-3.70 (m), 3.40(d, J=4.4Hz), 4.05-4.35(m), 5.50-6.20(m).
製造例8	化合物 (H)	ジェフアーマーミンXFJ-511	3,5,5-トリメチルヘキサノ酸	無色油状物 ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.87(s), 0.93(d, J=6.4Hz), 1.00-1.35(m), 1.80-2.25(m), 3.42(d, J=4.3Hz), 3.50-3.70(m), 4.00-4.30(m), 5.55-6.25(m).

【0035】

【表2】

	ジアミド誘導体 (1)	ジアミン (3)	カルボン酸 (4a又は4b)	物性
製造例9	化合物 (I)	ジェファーマーミンEDR-148 (ハントツマン社製ポリオ キシエチレンジアミン)	ラウリン酸	白色固体、融点116℃ ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.85(t, J=6.4Hz, 6H), 1.10-1.40(m, 32H), 1.50-1.70(m, 4H), 2.15(t, J=7.6Hz, 4H), 3.45(t, J=5.3Hz, 4H), 3.50-3.65(m, 4H), 3.59(s, 4H), 5.80-6.00(m, 2H).
製造例10	化合物 (J)	ジェファーマーミンEDR-148	2-エチルヘキサノ酸	白色固体、融点91℃ ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.75-1.05(m, 12H), 1.10-1.75(m, 16H), 1.75-2.05(m, 2H), 3.40-3.65(m, 8H), 3.59(s, 4H), 5.80-6.00(m, 2H).
製造例11	化合物 (K)	ジェファーマーミンEDR-148	3,5,5-トリメチルヘ キサノ酸	無色油状物 ¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ):0.87(s, 12H), 0.93(d, J=6.3Hz, 6H), 1.06(d, J=6.1, 14.0Hz, 2H), 1.21 (dd, J=3.6, 14.0Hz, 2H), 1.90(dd, J=7.5, 12.2Hz, 2H), 1.95-2.15(m, 2H), 2.17(dd, J=5.1, 14.0Hz, 2H), 3.40-3.65(m, 8H), 3.58(s, 4H), 5.85-6.00(m, 2H).

【0036】

試験例 1

製造例 1～11 で製造した各ジアミド誘導体を含む表 3～表 5 に示す組成の本発明の外用剤組成物（本発明品）をそれぞれ調製し、これらの外用剤について下記の方法により経皮水分蒸散及び経皮吸収を測定評価した。その結果を下記表 6 に示す。

（試験方法）

必須脂肪酸を含まない飼料のみでウィスター（Wister）系雄性ラットを飼育し、必須脂肪酸欠乏症の症状を有するラットを本試験に用いた。これら必須脂肪酸欠乏症ラットの背部を丁寧に剃毛した後、外用剤組成物を 1 日 1 回 12 日間塗布した。なお、それぞれの評価外用剤に対して 1 群 5 匹ずつを本試験に供した。塗布を終了してから 3 日後、下記の項目について測定評価を行なった。

【0037】

（1）経皮水分蒸散

試験ラットの背部の経皮水分蒸散量をテバメーターにて測定した。下記式に従い、経皮水分蒸散抑制効果を求めた。

【0038】

本発明品の経皮水分蒸散抑制度＝

比較品 1 塗布ラットの経皮水分蒸散量－本発明品塗布ラットの経皮水分蒸散量
($\text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$)

【0039】

（2）経皮吸収

試験ラットの背部皮膚を切取り、経皮吸収用チャンバーに表皮側を上にして固定した。下部受器にはリン酸緩衝塩類溶液を満たし、表皮上部には 37 K B q の ^{14}C －サリチル酸を含むリン酸緩衝塩類溶液を加え静置した。19 時間後、下部受器から一定量のリン酸緩衝塩類溶液を抜取り、浸透してきた ^{14}C －サリチル酸の放射活性を測定した。下記式に従い、経皮吸収抑制効果を求めた。

【0040】

本発明品の経皮吸収抑制度＝

比較品1塗布ラットの経皮吸収量－本発明塗布ラットの経皮吸収量 (dpm)

【0041】

【表3】

組 成 (%)	本発明品1	本発明品2	本発明品3	本発明品4
化合物 (A)	10	—	—	—
化合物 (B)	—	10	—	—
化合物 (C)	—	—	10	—
化合物 (D)	—	—	—	10
1, 3-ブチレングリコール	62.9	62.9	62.9	62.9
エタノール	27	27	27	27
イソステアрилグリセリルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1

【0042】

【表4】

組 成 (%)	本発明品5	本発明品6	本発明品7	本発明品8
化合物 (E)	10	—	—	—
化合物 (F)	—	10	—	—
化合物 (G)	—	—	10	—
化合物 (H)	—	—	—	10
1, 3-ブチレングリコール	62.9	62.9	62.9	62.9
エタノール	27	27	27	27
イソステアрилグリセリルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1

【0043】

【表 5】

組 成 (%)	本発明品 9	本発明品 10	本発明品 11	比較品 1
化合物 (I)	10	—	—	—
化合物 (J)	—	10	—	—
化合物 (K)	—	—	10	—
1, 3-ブチレングリコール	62.9	62.9	62.9	69.9
エタノール	27	27	27	30
イソステアрилグリセリルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1

【0044】

【表 6】

	経皮水分蒸散抑制度	経皮吸収抑制度
本発明品 1	1.5	2563
本発明品 2	1.3	1564
本発明品 3	1.8	2706
本発明品 4	1.3	2890
本発明品 5	1.4	1363
本発明品 6	1.2	1731
本発明品 7	1.4	1184
本発明品 8	1.1	1088
本発明品 9	0.3	532
本発明品 10	0.8	516
本発明品 11	0.9	739

【0045】

本発明品 1～11 は、比較品 1 に比べて優れた経皮水分蒸散及び経皮吸収の抑制効果を有し、肌荒れ改善効果に優れていた。

【0046】

試験例 2

ジアミド誘導体を含む表 7 及び表 8 に示す組成の本発明の外用剤組成物（本発明品）をそれぞれ調製し、これらの外用剤について下記の方法により経皮水分蒸散及び皮膚コンダクタンスについて測定評価した。また、比較として、皮膚閉塞性が高いことが知られ、薬用皮膚外用剤や皮膚化粧料に用いられているワセリンを含む外用剤組成物（比較品 2）についても同様の測定評価を行なった。結果を表 9 に示す。

（試験方法）

健常人 10 人の前腕内側部（両腕）を洗浄後、アセトン／エーテル（1／1）処理により角質層細胞間脂質を取り除き、荒れ肌にした。被験部位に外用剤組成物を 1 日 2 回 3 日間塗布し、翌日同部位を洗浄し、室温 20℃、湿度 30% で 20 分安静にした後、下記の項目について測定評価を行なった。

【0047】

（1）経皮水分蒸散

経皮水分蒸散量をテバメーターにて測定した。下記式に従い、経皮水分蒸散抑制効果を求めた。

【0048】

本発明品の経皮水分蒸散抑制度＝

基剤塗布部の経皮水分蒸散量－本発明品塗布部の経皮水分蒸散量（ $\text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$ ）

【0049】

（2）角質層の水分

角質層の水分含有量を皮膚コンダクタンスメータにて測定した。コンダクタンスが高いほど、角質層の水分含有量が多いことを意味する。下記式に従い、角質層の水分保持能力の改善効果を求めた。

【0050】

本発明品の水分保持能力改善度＝

本発明品塗布部のコンダクタンス－基剤塗布部のコンダクタンス（ μS ）

【0051】

【表 7】

組 成 (%)	本発明品12	本発明品13	本発明品14	本発明品15
化合物 (A)	5	—	—	—
化合物 (C)	—	5	—	—
化合物 (D)	—	—	5	—
化合物 (E)	—	—	—	5
スクワラン	2	2	2	2
ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	3	3	3	3
セタノール	3	3	3	3
ステアリルアルコール	2	2	2	2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (40E. O.)	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E. O.)	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5
モノステアリン酸ソルビタン	2. 5	2. 5	2. 5	2. 5
パラオキシ安息香酸メチル	0. 3	0. 3	0. 3	0. 3
水	バランス	バランス	バランス	バランス

【0052】

【表 8】

組 成 (%)	本発明品16	本発明品17	比較品 2
化合物 (G)	5	—	—
化合物 (K)	—	5	—
ワセリン	—	—	5
スクワラン	2	2	2
ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	3	3	3
セタノール	3	3	3
ステアリルアルコール	2	2	2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (40E. O.)	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E. O.)	0. 5	0. 5	0. 5
モノステアリン酸ソルビタン	2. 5	2. 5	2. 5
パラオキシ安息香酸メチル	0. 3	0. 3	0. 3
水	バランス	バランス	バランス

【0053】

【表 9】

	経皮水分蒸散抑制度	水分保持能力改善度
本発明品 1 2	2. 2	4. 7
本発明品 1 3	2. 8	5. 6
本発明品 1 4	2. 1	4. 0
本発明品 1 5	2. 2	5. 2
本発明品 1 6	2. 0	4. 1
本発明品 1 7	1. 3	3. 7
比較品 2	0. 6	0. 1

【0054】

本発明品12～17は、比較品2に比べて角質層の水分量を増加させる効果、
経皮水分蒸散を抑制する効果及び肌荒れを改善する効果に優れていた。

【0055】

試験例3

ジアミド誘導体を含有する表10及び表11に示す組成の本発明のヘアリンス
(本発明品)をそれぞれ調製し、これらのヘアリンスによる処理後の髪のばさつ
きと感触を5名のパネラーにより下記基準で評価した。この結果を表12及び表
13に示す。

- 2 : 悪い
- 1 : やや悪い
- 0 : どちらともいえない
- +1 : やや良い
- +2 : 良い

【0056】

【表10】

組 成 (%)	本発明品18	本発明品19	本発明品20
ジステアリルジメチルアンモニウム クロライド	2	2	2
プロピレングリコール	3	3	3
化合物 (A)	1	—	—
化合物 (C)	—	1	—
化合物 (D)	—	—	1
水	バランス	バランス	バランス

【0057】

【表 1 1】

組 成 (%)	本発明品21	本発明品22	比較品 3
ジステアリルジメチルアンモニウム クロライド	2	2	2
プロピレングリコール	3	3	3
化合物 (E)	1	—	—
化合物 (G)	—	1	—
水	バランス	バランス	バランス

【0058】

【表 1 2】

評価項目	本発明品18	本発明品19	本発明品20
ばさつき	+1.8	+1.8	+1.2
感触の好み	+1.6	+2.0	+1.6

【0059】

【表 1 3】

評価項目	本発明品21	本発明品22	比較品 3
ばさつき	+1.6	+1.6	-1.2
感触の好み	+1.6	+1.8	-1.0

【0060】

本発明品 18～22 は、比較品 3 に比べ毛髪のばさつきの改善効果と毛髪の感触改善効果に優れていた。

【0061】

実施例 1

表 1 4 に示す配合でスキンローションを常法に従い製造した。得られたスキンローションは優れた肌荒れ防止・改善効果等を示した。また、化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G)、(K) は、配合性、配合安定性に優れていた。

【0062】

【表14】

(組 成)	(%)
化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G) 又は (K)	1
グリセリンモノステアレート	1
エタノール	15
プロピレングリコール	4
イソプロピルパルミテート	3
ラノリン	1
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
香 料	微 量
色 素	微 量
水	バランス

【0063】

実施例2

表15に示す配合でO/Wクリームを常法に従い製造した。得られたO/Wクリームは優れた肌荒れ防止・改善効果等を示した。化合物(A)、(C)、(D)、(E)、(G)、(K)は配合性、配合安定性に優れていた。

【0064】

【表15】

(組 成)	(%)
化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G) 又は (K)	3.5
スクワラン	2.0
ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	3.0
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E. 0.)	2.1
モノステアリン酸ソルビタン	0.9
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (40E. 0.)	1.0
イソステアリルグリセリルエーテル	0.2
セラミド2	0.5
86%グリセリン	5.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.3
水	バランス

【0065】

実施例 3

表 16 に示す配合でシャンプーを常法に従い製造した。このシャンプーは毛髪の感触を向上させ、頭皮の荒れを防止・改善した。化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G)、(K) は配合性、配合安定性に優れていた。

【0066】

【表 16】

(組 成)	(%)
ポリオキシエチレン (25) ラウリルエーテル サルフェートナトリウム塩	15
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	3
化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G) 又は (K)	2
香 料	0.5
色 素	微 量
クエン酸	微 量
水	バランス

【0067】

実施例 4

表 17 に示す配合でヘアリキッド組成物を常法に従い製造した。得られたヘアリキッド組成物は、毛髪に対して優れたスタイル保持形成性と良好な感触を付与した。化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G)、(K) は配合性、配合安定性に優れていた。

【0068】

【表 17】

(組 成)	(%)
化合物 (A)、(C)、(D)、(E)、(G) 又は (K)	1
ポリオキシプロピレン (30) ブチルエーテル	15.0
エタノール	40.0
水	バランス
香 料	0.3

【 0 0 6 9 】

【発明の効果】

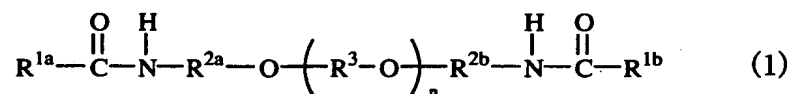
本発明のジアミド誘導体（１）は、角質細胞間の脂質層に浸透して角質層の水分保持能力とバリアー機能を改善（維持・補強）し、毛髪に浸透してその保護効果を高める作用を有すると共に基剤に対する良好な溶解性と優れた安定性を有する。従って、本発明の外用剤組成物、保湿剤及び皮膚バリアー機能補強剤は、肌荒れの予防・治療、皮膚の老化予防、毛髪の感触向上、頭皮の荒れの予防・改善等の効果を発揮し、安定性に優れた医薬品、化粧品、医薬部外品として有用である。さらに、本発明の外用剤組成物は効率的且つ安価に製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 次の一般式 (1) :

【化 1】



(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一又は異なって炭素数 1 ～ 2 3 の炭化水素基を示し、 R^{2a} 及び R^{2b} は同一又は異なって炭素数 1 ～ 6 の二価の炭化水素基を示し、 R^3 は同一又は異なって炭素数 2 ～ 6 の二価の炭化水素基を示し、 n は 1 ～ 1 0 0 の数を示す。) で表されるジアミド誘導体を含有する外用剤組成物、保湿剤及び皮膚バリアー機能補強剤。

【効果】 本発明の外用剤組成物、保湿剤及び皮膚バリアー機能補強剤は、角質層の水分保持能力及びバリアー機能を本質的に改善し、配合性、配合安定性に優れ、かつ効率的で安価に製造できる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-061695
受付番号	50100313407
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成13年 3月 7日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成13年 3月 6日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000918]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

氏 名 花王株式会社